

(51)

Int. Cl. 2:

C07D 401/14

(19)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 25 50 111 A1

(11)

# Offenlegungsschrift 25 50 111

(21)

Aktenzeichen: P 25 50 111.5

(22)

Anmeldetag: 7. 11. 75

(43)

Offenlegungstag: 13. 5. 76

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

7. 11. 74 Frankreich 7436963

4. 9. 75 Frankreich 7527160

4. 9. 75 Frankreich 7527161

4. 9. 75 Frankreich 7527162

(54)

Bezeichnung:

Neue heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Zusammensetzungen

(71)

Anmelder:

Rhone-Poulenc Industries, Paris

(74)

Vertreter:

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.;  
Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.;  
Pat.-Anwälte, 8000 München

(72)

Erfinder:

Cotrel, Claude, Paris; Crisan, Cornel, Sceaux, Hauts-de-Seine;  
Jeanmart, Claude, Brunoy; Messer, Mayer Naoum, Bievres;  
Essonne (Frankreich)

BEST AVAILABLE COPY

DT 25 50 111 A1

4. 76 609 820/1146

27/90

21229  
#4

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann - Dr. R. Koenigsberger  
Dipl.-Phys. R. Holzbauer - Dipl.-Ing. F. Klingseisen - Dr. F. Zumstein jun.  
PATENTANWÄLTE

2550111

TELEFON: SAMMEL-NR. 225341  
TELEX 529979  
TELEGRAMME: ZUMPAT  
POSTSCHECKKONTO:  
MÜNCHEN 91139-809, BLZ 70010080  
BANKKONTO: BANKHAUS H. AUFHAUSER  
KTO.-NR. 397997, BLZ 70030800

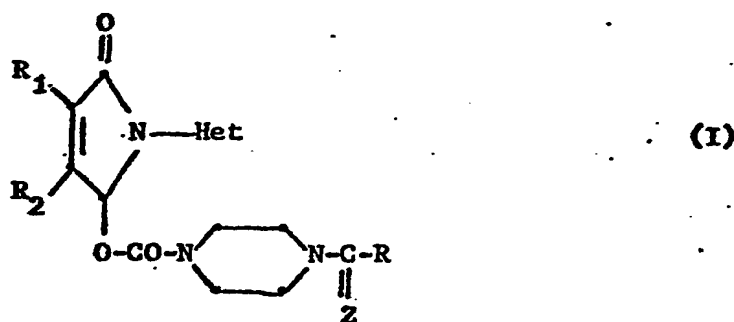
8 MÜNCHEN 2,  
BRÄUHAUSSTRASSE 4

SC 4465/4559/4560/4561  
12/10/DE

RHONE-POULENC INDUSTRIES, Paris / Frankreich  
=====

Neue heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und diese enthaltende Zusammensetzungen

Die vorliegende Erfindung betrifft neue heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel



deren Herstellung und diese enthaltende Zusammensetzungen.

In der allgemeinen Formel I

bilden die Symbole  $R_1$  und  $R_2$  mit dem Pyrrolinkern, einen Isoindolinkern, 6,7-Dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazinkern, 2,3,6,7-Tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrolkern oder 2,3,6,7-Tetra-

609820/1146

hydro-5H-dithiino- $\text{[1,4]}\text{-[2,3-c]}$ -pyrrolkern,

bedeutet Het einen Pyrid-2-yl-, Chinol-2-yl- oder 1,8-Naphthyridin-2-yl-Rest, jeweils gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Atomen oder Resten, die gleich oder verschieden sind, ausgewählt aus den Halogenatomen und den Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, mit gerader oder verzweigter Kette, Alkyloxyresten, deren Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, mit gerader oder verzweigter Kette, oder Cyano-resten,

bedeutet Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

bedeutet R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mit gerader oder verzweigter Kette (gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Halogenatomen), Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyloxyrest, dessen Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, mit gerader oder verzweigter Kette, Phenylrest (gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 gleichen oder verschiedenen Atomen oder Resten, ausgewählt unter den Halogenatomen und den Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, mit gerader oder verzweigter Kette, Alkyl-oxyresten, deren Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, mit gerader oder verzweigter Kette, Nitroresten oder Trifluormethylresten), Phenylalkyl, dessen Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, mit gerader oder verzweigter Kette und dessen Phenylteil gegebenenfalls substituiert ist, wie vorstehend erwähnt, Phenylalkenyl, dessen Alkenylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und dessen Phenylkern gegebenenfalls wie vorstehend aufgezeigt, substituiert ist, oder Heterocyclyl mit 5 oder 6 Ring- bzw. Kettengliedern mit 1 oder 2 Heteroatomen, ausgewählt aus den Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen und, falls die Symbole  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem Pyrrolinrest einen Isoindolinrest bilden, letzterer gegebenenfalls substituiert ist, mit 1 bis 4 gleichen oder verschiedenen Atomen oder Resten, ausgewählt aus den Halogenatomen und den Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettig oder verzweigt, Alkyloxyresten, deren Alkyl-

609820/1146

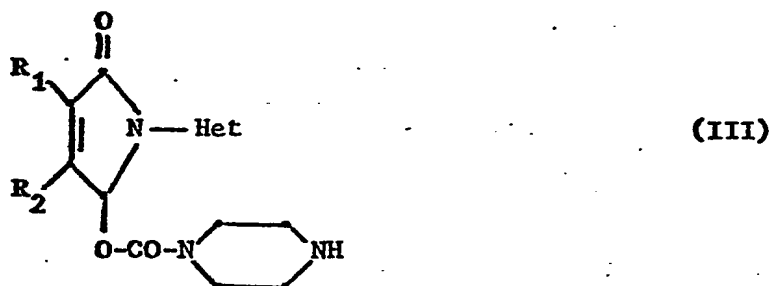
teil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, mit gerader oder verzweigter Kette, Nitro- und Trifluormethylgruppen.

Erfindungsgemäß können die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einer der folgenden Methoden hergestellt werden:

1. Stellt das Symbol Z ein Sauerstoffatom dar, so können die heterocyclischen Derivate der allgemeinen Formel I durch Einwirken einer Säure der allgemeinen Formel



worin R wie vorstehend definiert ist, oder eines Derivats dieser Säure, wie eines Halogenids, vorzugsweise des Chlorids, Anhydrids, eines gemischten Anhydrids oder Azids auf eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin die Symbole  $R_1$  und  $R_2$  und Het wie vorstehend definiert sind, hergestellt werden.

Verwendet man eine Säure der allgemeinen Formel II und kann R daher keinen Alkyloxyrest darstellen, so verläuft die Reaktion im allgemeinen in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Acetonitril, Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Äthylacetat, in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder N,N-Carbonyldiimidazol, bei einer Temperatur von 20 bis 60°C.

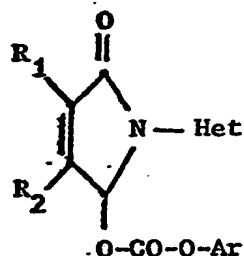
609820/1146

Verwendet man ein Halogenid der Säure der allgemeinen Formel II, vorzugsweise das Chlorid, so verläuft die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, in Anwesenheit eines Säureakzeptors, wie Pyridin oder Triäthylamin, bei einer Temperatur von 0 bis 30°C.

Verwendet man das Anhydrid der Säure der allgemeinen Formel II, oder ein gemischtes Anhydrid, so verläuft die Reaktion im allgemeinen durch Erwärmen auf eine Temperatur von 30 bis 100°C.

Verwendet man das Azid, so verläuft die Reaktion im allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel, die Dioxan, in Anwesenheit von Magnesiumoxid bei einer Temperatur von 25 bis 60°C.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können durch Einwirken von Piperazin auf ein gemischtes Carbonat der allgemeinen Formel



(IV)

worin die Symbole R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und Het wie vorstehend definiert sind, und Ar ein Phenylrest (gegebenenfalls substituiert durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro), hergestellt werden.

Im allgemeinen verläuft die Reaktion in einem organischen wasserfreien Lösungsmittel, wie Acetonitril oder Dimethylformamid, bei einer Temperatur von 20 bis 80°C.

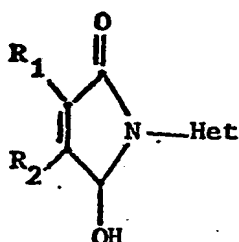
Das gemischte Carbonat der allgemeinen Formel IV kann durch Einwirken eines Chlorameisensäureesters der allgemeinen Formel

609820/1146



(V)

worin Ar wie vorstehend definiert ist, auf ein Derivat der allgemeinen Formel

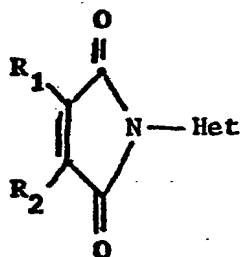


(VI)

worin die Symbole  $R_1$ ,  $R_2$  und Het wie vorstehend definiert sind, hergestellt werden.

Im allgemeinen verläuft die Reaktion in einem basischen organischen Lösungsmittel, wie Pyridin und bei einer Temperatur von vorzugsweise 5 bis 60°C.

Die Verbindung der allgemeinen Formel VI kann durch partielle Reduktion eines Imids der allgemeinen Formel



(VII)

worin die Symbole  $R_1$ ,  $R_2$  und Het wie vorstehend definiert sind, hergestellt werden.

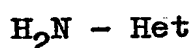
Im allgemeinen verläuft die Reaktion mittels eines Alkaliborhydrids, wobei man in organischer oder hydroorganischer Lösung, beispielsweise in einer Mischung von Dioxan-Wasser, Dioxan-Metha-

609820/1146

nol, Methanol-Wasser, Äthanol-Wasser oder Tetrahydrofuran-Methanol, arbeitet.

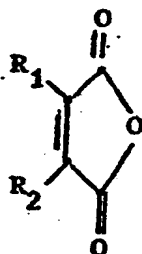
Die partielle Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel VII, worin die Symbole  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem Pyrrolinkern einen Isoindolinkern bilden, der, wie vorstehend aufgeführt, substituiert ist, kann zu isomeren Produkten führen, die nach physikochemischen Methoden, wie fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie, getrennt werden können.

Das Imid der allgemeinen Formel VII kann durch Einwirken eines Amins der allgemeinen Formel



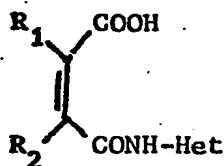
(VIII)

worin Het wie vorstehend definiert ist, auf ein Anhydrid der allgemeinen Formel



(IX)

worin die Symbole  $R_1$  und  $R_2$  wie vorstehend definiert sind, hergestellt werden, wobei man über ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel



(X)

gelangt, worin die Symbole  $R_1$ ,  $R_2$  und Het wie vorstehend definiert sind.

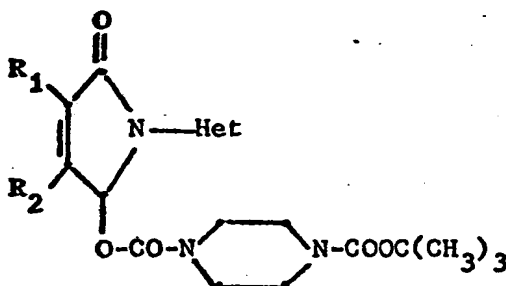
609820/1146

Im allgemeinen verläuft die Reaktion des Amins der allgemeinen Formel VIII mit dem Säureanhydrid der allgemeinen Formel IX durch Erwärmen in einem organischen Lösungsmittel, wie Äthanol, Essigsäure, Dimethylformamid, Acetonitril, Diphenyläther oder in Dimethylformamid, in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid.

Im allgemeinen kann die Cyclisierung der Verbindung der allgemeinen Formel X zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VII entweder durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid oder mit Acetylchlorid in Essigsäure oder Essigsäureanhydrid, oder durch Einwirken eines Kondensationsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid in Dimethylformamid, bei einer Temperatur in der Nähe von 20°C, oder durch Einwirken von Thionylchlorid, oder durch Erwärmen, durchgeführt werden.

Das Anhydrid der Pyrazin-2,3-dicarbonsäure kann nach der von S. Gabriel und A. Sonn, Chem. Ber., 40, 4850 (1907) beschriebenen Methode hergestellt werden, das der 5,6-Dihydro-1,4-oxathiin-2,3-dicarbonsäure nach der Methode von P. ten Haken, J. Het. Chem., 7, 1211 (1970) und das der 5,6-Dihydro-1,4-dithiin-dicarbonsäure nach der Methode von H.R. Schweizer, Helv. Chim. Acta, 52, 2229 (1969) hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können auch ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel



(XI)

609820/1146



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und Het wie vorstehend definiert sind, durch Behandeln mit Trifluoressigsäure bei einer Temperatur von 0 bis  $-10^{\circ}\text{C}$  hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XI können durch Einwirken von 4-Chlorcarbonyl-1-tert.-butyloxycarbonylpiperazin auf ein Produkt der allgemeinen Formel VI hergestellt werden.

Die Reaktion verläuft im allgemeinen über ein Alkaliderivat eines Produkts der allgemeinen Formel VI, gegebenenfalls in situ hergestellt, wobei man in einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, bei einer Temperatur unter  $20^{\circ}\text{C}$  und im allgemeinen von 0 bis  $10^{\circ}\text{C}$  arbeitet.

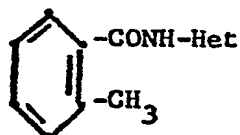
Das 4-Chlorcarbonyl-1-tert.-butyloxycarbonylpiperazin kann durch Einwirken von Phosgen in Toluollösung bei einer Temperatur in der Nähe von  $-5^{\circ}\text{C}$  auf 1-tert.-Butyloxycarbonylpiperazin erhalten werden.

Das 1-tert.-Butyloxycarbonylpiperazin kann durch Einwirken von Piperazinhydrochlorid auf tert.-Butylazidoformiat hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI, worin die Symbole  $R_1$  und  $R_2$  mit dem Pyrrolinring einen Isoindolinring bilden, der, wie vorstehend angegeben, substituiert ist, können auch nach einer der folgenden Methoden hergestellt werden:

- a) stellt der Substituent ein Halogenatom oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder Nitro dar, durch Einwirkung eines Amins der allgemeinen Formel VIII auf ein o-Toluolsäurehalogenid, substituiert mit einem Halogenatom oder einem Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder Nitro, zur Erzielung eines Produkts der allgemeinen Formel

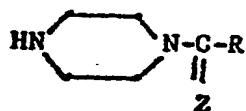
609820/1146



(XII)

worin Het wie vorstehend definiert ist und der Phenylkern wie vorstehend angegeben, substituiert ist, das cyclisiert wird, entweder mittels N-Bromsuccinimid in Anwesenheit von Azodiisobutyronitril oder über die Zwischenstufe eines gem-Diesters in hydroorganischem Milieu, oder über die Zwischenverbindung eines Dichlormethylderivats,

- b) falls der Substituent einen Nitrorest darstellt, durch Nitrieren einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin der Phenylkern nicht substituiert ist,
  - c) falls der Substituent ein Halogenatom darstellt, durch Substituieren des Nitrorests einer Verbindung der allgemeinen Formel VI durch ein Halogenatom über das Zwischenprodukt eines Diazoniumsalzes.
2. Stellt Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom dar, so können die Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden durch Einwirkung eines Piperazins der allgemeinen Formel



(XIII)

worin Z und R wie vorstehend definiert sind, auf ein gemischtes Carbonat der allgemeinen Formel IV.

Im allgemeinen verläuft die Reaktion in einem organischen wasserfreien Lösungsmittel, wie Acetonitril oder Dimethylformamid bei

609820/1146

einer Temperatur von 20 bis 100°C.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XII, worin Z ein Sauerstoffatom darstellt, können, ausgehend von Piperazin durch Anwendung üblicher Methoden zur Herstellung von Amiden, wie die Einwirkung einer Säure der allgemeinen Formel II oder eines Derivats dieser Säure, wie eines Halogenids, eines Esters, des Anhydrids, eines gemischten Anhydrids oder des Azids auf Piperazin, hergestellt werden. Die Verbindung der allgemeinen Formel XIII kann von dem disubstituierten Piperazin, das sich gleichzeitig bildet, durch Anwendung physikalischer oder chemischer Methoden abgetrennt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XIII, worin Z ein Schwefelatom bedeutet, können durch Einwirken von Phosphorpentasulfid auf die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel XIII, worin Z ein Sauerstoffatom ist, hergestellt werden.

3. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, können auch durch Einwirken eines Chlorcarbonylpiperazins der allgemeinen Formel

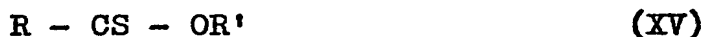


worin R und Z wie vorstehend definiert sind, auf ein Produkt der allgemeinen Formel VI, hergestellt werden.

Vorzugsweise läßt man eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV mit einem Alkalisalz, gegebenenfalls in situ hergestellt, einer Verbindung der allgemeinen Formel VI reagieren, wobei man in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur unter 60°C arbeitet.

609820/1146

4. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin Z ein Schwefelatom bedeutet, können auch durch Einwirken eines Thioesters der allgemeinen Formel



worin R wie vorstehend definiert ist und R' einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, auf eine Verbindung der allgemeinen Formel III hergestellt werden.

Die Umsetzung verläuft im allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, bei einer Temperatur von 0 bis 40°C.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können gegebenenfalls nach physikalischen Methoden, wie Kristallisation oder Chromatographie, gereinigt werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen weisen interessante pharmakologische Eigenschaften auf. Sie zeigen sich besonders aktiv als Tranquillanzien bzw. Tranquillizer, Antikonvulsiva, krampflösende bzw. kontrakturlösende Mittel und hypnogene Mittel bzw. Hypnotika.

Beim Tier (Maus) haben sie sich aktiv in Dosierungen von 0,1 bis 100 mg/kg p.o., insbesondere bei den folgenden Untersuchungen erwiesen:

elektrischer Kampftest nach einer Technik ähnlich der von Tedeschi et coll., J. Pharmacol., 125, 28 (1959),

Konvulsionen durch Pentetrazol gemäß einer Technik ähnlich der von Everett und Richards, J. Pharmacol., 81, 402 (1944),

supramaximaler Elektroschock gemäß der Technik von Swinyard et coll., J. Pharmacol., 106, 319 (1952) und

lokomotorische Aktivität gemäß der Technik von Courvoisier (Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes, Tours, 8-12 Juni

609820/1146

1959) und Julou (Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, Nr. 2, Januar 1967, Seite 7).

Darüberhinaus besitzen sie lediglich eine geringe Toxizität und ihre 50 %-ige letale Dosis ( $LD_{50}$ ) liegt bei der Maus im allgemeinen über 300 mg/kg p.o.

Von besonderem Interesse sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem Pyrrolinrest einen Isoindolinrest, 6,7-Dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazinrest, 2,3,6,7-Tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrolrest oder 2,3,6,7-Tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrolrest bilden, Het einen Pyrid-2-yl-, Chinol-2-yl- oder 1,8-Naphthyridin-2-yl-rest, substituiert durch ein Halogenatom, bedeutet, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt und R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mit gerader oder verzweigter Kette, gegebenenfalls substituiert durch drei Halogenatome, Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkyloxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Besonders interessant sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin:

$R_1$  und  $R_2$  mit dem Pyrrolinrest einen Isoindolinrest bilden, Het einen 1,8-Naphthyridin-2-yl-rest, substituiert durch ein Chloratom, bedeutet,

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt, und

R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet.

Unter den Produkten kann man insbesondere nennen:

(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-isoindolin-1-on;

609820/1146

2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-methacryloylpiperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on;

2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-propionylpiperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on;

2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-trifluoracetyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on;

(4-Butyrylpiperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-isoindolin-1-on;

2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-formylpiperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on;

2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-thioformylpiperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on;

2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-äthoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on und

2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-[4(3-methyl-but-2-enoyl)-piperazin-1-yl]-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne sie zu beschränken.

#### Beispiel 1

Zu einer Lösung von 7,6 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on und 18 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin in 180 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid fügt man 4,9 g Acryloylchlorid, wobei man die Temperatur bei etwa 5°C hält. Man rührt darauf die Reaktionsmischung zwei Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C und fügt dann 100 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid und 100 cm<sup>3</sup> Wasser zu. Die wässrige Phase wird durch Dekantieren abgetrennt und zweimal mit 100 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gewaschen. Die organischen Phasen werden vereint, mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne verdampft. Der er-

609820/1146

haltene Rückstand wird in 40 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst und diese Lösung wird an 125 g Siliciumdioxidgel, in einer Kolonne von 35 mm Durchmesser filtriert. Man eluiert mit 1000 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid und anschließend mit 1000 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Äthylacetat (90-10 in Volumenteilen) und 1000 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Äthylacetat (75-25 in Volumenteilen). Diese Eluate werden verworfen. Man eluiert darauf mit 4000 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Äthylacetat (75-25 in Volumenteilen); das entsprechende Eluat wird unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne verdampft. Der erhaltene Rückstand wird aus 90 cm<sup>3</sup> Acetonitril umkristallisiert. Man erhält so ein Produkt, das bei etwa 140°C schmilzt und in 15 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid bei einer Temperatur von etwa 50°C gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird in 200 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen, das unlösliche Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und anschließend dreimal mit 15 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen unter vermindertem Druck (1 mmHg) bei einer Temperatur von etwa 50°C erhält man 1,5 g (4-Acryloylpiperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-isoindolin-1-on vom F = 188°C.

Das 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Suspension von 5,2 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-3-phenoxy-carboxyloxy-isoindolin-1-on in 32 cm<sup>3</sup> Acetonitril fügt man 5,15 g wasserfreies Piperazin. Man rührt die Reaktionsmischung 1 Stunde bei einer Temperatur von etwa 20°C und fügt anschließend 150 cm<sup>3</sup> Isopropyläther zu. Das unlösliche Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt, mit 20 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Acetonitril-Isopropyläther (50-50 in Volumenteilen) und anschließend 50 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Umkristallisieren des so erhaltenen Produkts aus 160 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Acetonitril-Methanol (90-10 in Volumenteilen) erhält man 2,4 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-iso-

609820/1146

indolin-1-on, vom F 245°C (Zersetzung).

Das 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-3-phenoxy-carbonyloxy-isoindolin-1-on, das als Ausgangsmaterial verwendet wird, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Suspension von 86,5 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-3-hydroxy-isoindolin-1-on in 980 cm<sup>3</sup> Pyridin fügt man 126 g Phenylchlorameisensäureester und hält die Temperatur bei etwa 25°C. Man rührt darauf die Reaktionsmischung 3 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C und gießt sie anschließend in 9000 cm<sup>3</sup> Eiswasser. Das Produkt, das auskristallisiert wird durch Filtrieren entfernt, mit 6 x 500 cm<sup>3</sup> Wasser und anschließend mit 3 x 200 cm<sup>3</sup> Acetonitril gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 96,7 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-3-phenoxy-carbonyloxy-isoindolin-1-on, vom F = 235°C (Zersetzung).

Das 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-3-hydroxy-isoindolin-1-on kann hergestellt werden, indem man 1,72 g Kaliumborhydrid zu einer Suspension von 17,7 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-phthalimid in 87 cm<sup>3</sup> Dioxan und 26,4 cm<sup>3</sup> einer wässrigen gesättigten Lösung von Dinatriumphosphat fügt und äußerlich durch ein Eisbad kühlt. Nach 14-stündigem Rühren läßt man zu einer Temperatur von etwa 20°C zurückkehren, rührt weitere 2 Stunden und fügt anschließend 400 cm<sup>3</sup> einer wässrigen gesättigten Lösung von Dinatriumphosphat zu. Der gebildete Niederschlag wird durch Filtrieren entfernt und anschließend mit 225 cm<sup>3</sup> kaltem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen an Luft erhält man 17,5 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-3-hydroxy-isoindolin-1-on vom F = 248°C.

Das 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-phthalimid kann hergestellt werden durch Erwärmen zum Rückfluß einer Mischung von 26,3 g 2-(7-Hydroxy-1,8-naphthyridin-2-yl)-phthalimid mit 79 cm<sup>3</sup> Phosphoroxchlorid und 3,5 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid bis zum Aufhören der Gasentwicklung. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf

609820/1146



650 cm<sup>3</sup> Eiswasser gegossen, ohne 25°C zu überschreiten. Das erhaltene Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt, mit 150 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen und auf konstantes Gewicht getrocknet. Man erhält so 24,1 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-phthalimid vom F = 268°C.

Das 2-(7-Hydroxy-1,8-naphthyridin-2-yl)-phthalimid kann hergestellt werden durch Erwärmen zum Rückfluß während 3 Stunden von einer Mischung von 25 g 2-Amino-7-hydroxy-1,8-naphthyridin mit 70 g Phthalsäureanhydrid in 1400 cm<sup>3</sup> Essigsäure. Nach dem Abkühlen wird das unlösliche Material durch Filtrieren entfernt. Die erhaltenen Kristalle werden filtriert, nacheinander mit 60 cm<sup>3</sup> Äther, 90 cm<sup>3</sup> Wasser, 120 cm<sup>3</sup> einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und schließlich mit 60 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Man trocknet auf konstantes Gewicht und erhält so 17 g 2-(7-Hydroxy-1,8-naphthyridin-2-yl)-phthalimid vom F = 370°C.

Das 2-Amino-7-hydroxy-1,8-naphthyridin kann nach der von S. Carboni et coll., Gazz. Chim. Ital., 95, 1498 (1965) beschriebenen Methode hergestellt werden.

### Beispiel 2

Zu einer Lösung von 2,16 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on und 5 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid fügt man 1,2 g Acetylchlorid, wobei man die Temperatur bei etwa 20°C hält. Man rührt die erhaltene Suspension eine weitere halbe Stunde und fügt dann 25 cm<sup>3</sup> Wasser zu. Die wässrige Phase wird durch Dekantieren abgetrennt und mit 2 x 15 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gewaschen. Die organischen Phasen werden vereint, durch Dekantieren mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus 45 cm<sup>3</sup> Acetonitril erhält man 2 g (4-Acetylpiperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-isoindolin-1-on vom F = 224°C.

609820/1146

Beispiel 3

Man geht vor wie in Beispiel 2, geht jedoch aus von 4,24 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on, 4,22 g Benzoylchlorid und 10 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin in 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und erhält 2,15 g (4-Benzoylpiperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-isoindolin-1-on vom F = 216°C.

Beispiel 4

Eine Suspension von 9,35 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-3-phenoxy-carbonyloxy-isoindolin-1-on und 16,6 g 1-Cyclopropylcarbonylpiperazin in 93 cm<sup>3</sup> Acetonitril wird auf eine Temperatur von etwa 55°C während 3 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wird darauf zur Trockne unter vermindertem Druck (20 mmHg) verdampft und anschließend wird der erhaltene Rückstand wieder mit 100 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid und 50 cm<sup>3</sup> Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wird durch Dekantieren abgetrennt und anschließend zweimal mit 23 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gewaschen. Die organischen Phasen werden vereint, dreimal mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck (20 mmHg) verdampft. Der erhaltene Rückstand wird in 45 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst und diese Lösung wird über 220 g Siliciumdioxidgel, in einer Kolonne von 40 mm Durchmesser, filtriert. Man eluiert mit 500 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid, 500 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Äthylacetat (95-5 in Volumenteilen), 500 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Äthylacetat (90-10 in Volumenteilen) und 50 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Äthylacetat (70-30 in Volumenteilen). Diese Eluate werden verworfen. Man eluiert darauf mit 500 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Äthylacetat (50-50 in Volumenteilen) und anschließend mit 500 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Äthylacetat (25-75 in Volumenteilen); die entsprechenden Eluate werden vereint und unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne verdampft. Der erhaltene Rückstand wird anschließend aus 290 cm<sup>3</sup> Acetonitril umkristallisiert. Nach dem Trocknen erhält man 2,6 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-

609820/1148

(4-cyclopropylcarbonyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on vom F = 252°C.

Das 1-Cyclopropylcarbonylpiperazin kann durch Erwärmen in einem Autoklaven während 48 Stunden auf eine Temperatur von etwa 150°C von einer Mischung von 86 g wasserfreiem Piperazin und 57 g Äthylcyclopropylcarboxylat hergestellt werden. Durch fraktionierte Destillation der rohen Reaktionsmischung erhält man 38 g 1-Cyclopropylcarbonylpiperazin ( $Kp_1$  = 125-130°C).

#### Beispiel 5

Man erwärmt eine Suspension von 4,32 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-3-phenoxy-carbonyloxy-isoindolin-1-on und 7,9 g 1-Äthoxycarbonylpiperazin in 27 cm<sup>3</sup> Acetonitril während 7 Stunden auf eine Temperatur von etwa 50°C. Nach dem Abkühlen fügt man 60 cm<sup>3</sup> Isopropyläther zu. Das unlösliche Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und zweimal mit 10 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Umkristallisieren dieses Produkts aus 100 cm<sup>3</sup> Acetonitril erhält man 3,2 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-äthoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxyisoindolin-1-on vom F = 211°C.

Das 1-Äthoxycarbonylpiperazin kann nach der von T.S. Moore et coll., J. Chem. Soc. 45 (1929) beschriebenen Methode hergestellt werden.

#### Beispiel 6

Zu einer Suspension von 2,4 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in 56 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und 5,6 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin fügt man 1,33 g Acetylchlorid. Die Reaktionsmischung wird darauf während 1 Stunde bei einer Temperatur von etwa 25°C gerührt und anschließend fügt man 35 cm<sup>3</sup> Wasser zu. Die wässrige Phase wird durch Dekantieren abgetrennt und anschließend erneut mit zweimal 20 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, durch Dekantieren mit dreimal

609820/1146

20 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck konzentriert. Der erhaltene Rückstand wird darauf in 48 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst und die resultierende Lösung wird über 48 g Siliciumdioxidgel in einer Kolonne von 2,4 cm Durchmesser filtriert. Man eluiert darauf mit 250 cm<sup>3</sup> reinem Methylenchlorid, anschließend mit 200 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99-1 in Volumenteilen) und 150 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (97,5-2,5 in Volumenteilen). Diese Eluate werden verworfen. Man eluiert darauf mit 250 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (97,5-2,5 in Volumenteilen). Das entsprechende Eluat wird unter vermindertem Druck (20 mmHg) konzentriert. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus 75 cm<sup>3</sup> Acetonitril erhält man 1,75 g (4-Acetylpiperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 270°C.

Das 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann wie folgt hergestellt werden:

Man rührt bei einer Temperatur von etwa 20°C eine Suspension von 3,9 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin und 3,9 g wasserfreiem Piperazin in 45 cm<sup>3</sup> Acetonitril während 1 Stunde. Das unlösliche Produkt wird anschließend durch Filtrieren entfernt und mit 5 cm<sup>3</sup> Acetonitril gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 2,5 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin, das sich bei 255°C zersetzt.

Das 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann hergestellt werden durch Zufügen von 9,4 g Phenylchlorameisensäureester zu einer Suspension von 6,3 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-

609820/1146

5-hydroxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in 63 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin unter Rühren, wobei die Temperatur bei etwa 5°C gehalten wird. Bei beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung nach und nach bis auf 60°C erwärmt und diese Temperatur wird 1 Stunde beibehalten. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird anschließend in 350 cm<sup>3</sup> destilliertes Wasser gegossen, wobei die Temperatur bei etwa 10°C gehalten wird. Das unlösliche Produkt wird abfiltriert, nacheinander mit 120 cm<sup>3</sup> Wasser, 40 cm<sup>3</sup> Acetonitril und 40 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 7,2 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 270°C.

Das 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann hergestellt werden, indem man unter Rühren bei einer Temperatur von etwa 3°C 0,97 g Kaliumborhydrid zu einer Suspension von 7,45 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in 288 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Dioxan-Methanol (50-50 in Volumenteilen) fügt. Nach 2-stündigem Rühren bei einer Temperatur von etwa 3°C wird das unlösliche Produkt abfiltriert, nacheinander mit 24 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Dioxan-Methanol (50-50 in Volumenteilen), 24 cm<sup>3</sup> Wasser, 24 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Dioxan-Methanol (50-50 in Volumenteilen) und 12 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 5,3 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 270°C (Zersetzung).

Das 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann hergestellt werden durch progressive Zugabe bei einer Temperatur von etwa 15°C von 32 g 6-(7-Hydroxy-1,8-naphthyridin-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin zu einer Lösung von 3,8 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid in 128 cm<sup>3</sup> Phosphoroxychlorid. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung unter Rückfluß eine halbe Stunde erwärmt, anschließend abgekühlt und in kleinen Anteilen in 1,3 kg zerstos-

609820/1148

senes Eis gegossen. Das unlösliche Produkt wird abfiltriert und anschließend mit Wasser gewaschen, bis die Waschflüssigkeiten den pH-Wert 5 aufweisen. Nach dem Trocknen erhält man 21,3 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom  $F = 340^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung).

Das 6-(7-Hydroxy-1,8-naphthyridin-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann hergestellt werden durch Erwärmen einer Suspension von 22,4 g 2-Amino-7-hydroxy-1,8-naphthyridin und 23 g Pyrazin-2,3-dicarbonsäureanhydrid in  $280\text{ cm}^3$  Essigsäure zum Rückfluß. Nach 1 Stunde unter Rückfluß wird die Reaktionsmischung abgekühlt auf eine Temperatur von etwa  $30^{\circ}\text{C}$  und man fügt anschließend  $280\text{ cm}^3$  Essigsäureanhydrid zu. Die Reaktionsmischung wird erneut 10 Minuten unter Rückfluß erwärmt und anschließend auf eine Temperatur von etwa  $20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Das unlösliche Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und anschließend mit  $40\text{ cm}^3$  Essigsäure und  $200\text{ cm}^3$  Isopropyläther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 32,1 g 6-(7-Hydroxy-1,8-naphthyridin-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom  $F = 373^{\circ}\text{C}$ .

Das 2-Amino-7-hydroxy-1,8-naphthyridin kann nach der von S. Carboni et coll., Gazz. Chim. Ital., 95, 1498 (1965) beschriebenen Methode hergestellt werden.

#### Beispiel 7

Zu einer Suspension von 5 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carboxyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in  $100\text{ cm}^3$  wasserfreiem Methylenchlorid fügt man nacheinander bei einer Temperatur von etwa  $20^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von 0,93 g Acrylsäure in  $10\text{ cm}^3$  wasserfreiem Methylenchlorid und anschließend eine Lösung von 2,66 g Dicyclohexylcarbodiimid in  $25\text{ cm}^3$  wasserfreiem Methylenchlorid. Die Mischung wird  $1\frac{1}{2}$  Stunden gerührt, bei einer Temperatur von etwa  $20^{\circ}\text{C}$ . Das unlösliche Produkt (Dicyclohexylharnstoff) wird durch Filtrieren entfernt

609820/1146

und dreimal mit 5 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne konzentriert und der erhaltene Rückstand wird mit 25 cm<sup>3</sup> Isopropyläther aufgenommen. Das unlösliche Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und zweimal mit 12 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 7 g eines Produkts, die in 140 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst werden. Die erhaltene Lösung wird an 140 g Sili-  
ciumdioxidgel in einer Kolonne von 3,1 cm Durchmesser filtriert. Man eluiert darauf mit 140 cm<sup>3</sup> reinem Methylenchlorid, 420 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99,5-0,5 in Volumenteilen) und 1700 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99-1 in Volumenteilen). Diese Eluate werden verworfen. Man eluiert anschließend mit 1400 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (98,5-1,5 in Volumenteilen) und vereint anschließend die entsprechenden Eluate und konzentriert unter vermindertem Druck zur Trockne. Der erhaltene Rückstand wird in 25 cm<sup>3</sup> auf eine Temperatur von etwa 50°C erwärmtem Dimethylformamid gelöst. Die erhaltene Lösung wird tropfenweise in 300 cm<sup>3</sup> Wasser von einer Temperatur von etwa 5°C getropft. Die erhaltene Suspension wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wird das unlösliche Produkt abfiltriert, mit fünfmal 10 cm<sup>3</sup> Wasser und dreimal 10 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 1,8 g (4-Acryloyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin, hydratisiert vom F = 224°C.

### Beispiel 8

Zu einer Suspension von 5,6 g 6-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid fügt man nacheinander bei einer Temperatur von etwa 20°C eine Lösung von 1,19 g Acrylsäure in 10 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und anschließend eine Lösung von 3,4 g Dicyclohexylcarbodiimid in 30 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid. Die Mischung wird 1 Stunde bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das unlösliche Produkt

609820/1148

(Dicyclohexylharnstoff) wird abfiltriert und zweimal mit 10 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck konzentriert und anschließend wird der erhaltene Rückstand mit 25 cm<sup>3</sup> Äthylacetat aufgenommen und etwas unlösliches Produkt wird abfiltriert. Man läßt anschließend das Filtrat 18 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C stehen und trennt anschließend das kristallisierte Produkt durch Filtrieren ab und wäscht dreimal mit 2 cm<sup>3</sup> Äthylacetat. Nach dem Trocknen erhält man 4,9 g eines Produkts, die in 100 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst werden. Die erhaltene Lösung wird an 100 g Siliciumdioxidgel in einer Kolonne von 3 cm Durchmesser filtriert. Man eluiert darauf mit 400 cm<sup>3</sup> reinem Methylenchlorid, 300 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99-1 in Volumenteilen) und 300 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (98-2 in Volumenteilen). Diese Eluate werden verworfen. Man eluiert darauf mit 200 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (98-2 in Volumenteilen) und die entsprechenden Eluate werden vereint und unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne konzentriert. Nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril und Trocknen erhält man 2,3 g eines mit Acetonitril solvatisierten Produkts. Dieses Produkt wird in 37 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid bei einer Temperatur von etwa 50°C gelöst und anschließend wird die erhaltene Lösung in 370 cm<sup>3</sup> Eiswasser gegossen. Das unlösliche Produkt wird abfiltriert und mit dreimal 10 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 2,08 g (4-Acryloyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6-(5-chlorpyrid-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin, hydrtisiert, das bei etwa 202-204°C schmilzt.

Das 6-(5-Chlor-2-pyridyl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Suspension von 76,4 g 6-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in 760 cm<sup>3</sup> Acetonitril fügt man 86 g wasserfreies Piperazin. Die

609820/1146



Reaktionsmischung wird anschließend 5 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt und anschließend wird das unlösliche Produkt abfiltriert, mit dreimal 25 cm<sup>3</sup> Acetonitril und mit 50 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Man erhält nach dem Trocknen 30,8 g eines Produktes, das in 750 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst wird. Etwas unlöslicher Anteil wird durch Behandeln der Lösung mit 2 g Entfärbungskohle entfernt. Nach dem Filtrieren wird die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne konzentriert. Man erhält so 28,3 g 6-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 205°C.

Das 6-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man fügt unter Rühren bei einer Temperatur von etwa 5°C 141 g Phenylchlorameisensäureester zu einer Suspension von 158 g 6-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in 1580 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung auf eine Temperatur von etwa 60°C erwärmt. Es wird etwa 1 Stunde erwärmt. Zu der auf eine Temperatur von etwa 20°C abgekühlten Reaktionsmischung fügt man 4750 cm<sup>3</sup> Wasser. Das Produkt, das kristallisiert, wird abfiltriert, zweimal mit 250 cm<sup>3</sup> Wasser und anschließend mit 150 cm<sup>3</sup> Acetonitril und mit 250 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 169 g 6-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 193°C.

Das 6-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann hergestellt werden durch Zufügen von 1,85 g Kaliumborhydrid zu einer Suspension von 12 g 6-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in 120 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Dioxan-Wasser (19-1 in Volumenteilen) unter heftigem Rühren, wobei man die Temperatur bei etwa 13°C

609820/1146

hält. Nach 6-minütigem Rühren wird die Reaktionsmischung in 600 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen und anschließend mit 6 cm<sup>3</sup> Essigsäure neutralisiert. Das Produkt, das kristallisiert, wird abfiltriert und anschließend mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 8,5 g eines Produkts vom F = 245°C, das man in 80 cm<sup>3</sup> Chloroform suspendiert. Nach 1/2-stündigem Rühren bei einer Temperatur von etwa 20°C wird das unlösliche Produkt abfiltriert und anschließend mit 30 cm<sup>3</sup> Chloroform gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 7,7 g 6-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 242°C.

Das 6-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann durch progressives Erwärmen bis zum Rückfluß von einer Lösung von 100 g (5-Chlor-pyrid-2-yl)-3-carbamoylpyrazin-2-carbonsäure in 500 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid hergestellt werden. Ist die Gasentwicklung beendet, so wird die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft.

Der erhaltene Rückstand wird mit 250 cm<sup>3</sup> Äther behandelt und das unlösliche Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt.

Nach dem Trocknen erhält man 91 g eines Produktes vom F = 236°C, das in 910 cm<sup>3</sup> Wasser und 3800 cm<sup>3</sup> Chloroform suspendiert wird. Nach einstündigem Rühren bei einer Temperatur von etwa 20°C trennt man etwas unlöslichen Anteil durch Filtrieren ab. Die organische Schicht wird dekantiert, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck zur Trockne konzentriert. Man erhält so 72 g 6-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 237°C.

Die (5-Chlor-pyrid-2-yl)-3-carbamoylpyrazin-2-carbonsäure kann durch Erwärmen einer Suspension von 100 g 2-Amino-5-chlor-pyridin und 58,5 g Pyrazin-2,3-dicarbonsäureanhydrid in 1170 cm<sup>3</sup> Acetonitril zum Rückfluß während 1 1/2 Stunden hergestellt werden. Nach dem Abkühlen wird das unlösliche Produkt abfiltriert

609820/1146

und anschließend mit 350 cm<sup>3</sup> Acetonitril gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 164 g eines Produkts vom F = 165°C, das in 350 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert wird. Diese Suspension wird durch Zugabe von 330 cm<sup>3</sup> 1n-Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 1 angesäuert und das unlösliche Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und anschließend mit 75 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 100,9 g (5-Chlor-pyrid-2-yl)-3-carbamoyl-piperazin-2-carbonsäure vom F = 222°C.

Das Anhydrid der Pyrazin-2,3-dicarbonsäure kann nach der von S. Gabriel und A. Sonn, Chem. Ber., 40, 4850 (1907) beschriebenen Methode hergestellt werden.

Das 2-Amino-5-chlor-pyridin kann nach der von F. Friedrich et coll., Pharmazie, 19 (10), 677 (1964) beschriebenen Methode hergestellt werden.

#### Beispiel 9

Man arbeitet wie in Beispiel 8, geht jedoch aus von 6,37 g 6-(7-Chlor-chinol-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin, 1,19 g Acrylsäure und 3,4 g Dicyclohexylcarbodiimid in 170 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid und erhält 0,87 g (4-Acryloyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6-(7-chlor-chinol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin, das nach einer Umwandlung bei etwa 150°C bei 226°C schmilzt.

Das 6-(7-Chlor-chinol-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann wie in Beispiel 1 hergestellt werden, jedoch ausgehend von 27 g 6-(7-Chlor-chinol-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin und 26,6 g wasserfreiem Piperazin in 370 cm<sup>3</sup> Acetonitril. Man erhält so 20,2 g 6-(7-Chlor-chinol-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 248°C.

609820/1146

Das 6-(7-Chlor-chinol-2-yl)-7-oxo-5-phenoxycarbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 242°C kann durch Einwirken von Phenylchlorameisensäureester auf 6-(7-Chlor-chinol-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in wasserfreiem Pyridin bei einer Temperatur von etwa 60°C hergestellt werden.

Das 6-(7-Chlor-chinol-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 256-257°C kann durch Einwirken von Kaliumborhydrid auf 6-(7-Chlor-chinol-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in einem Dioxan-Wasser-Milieu (95-5 in Volumenteilen) bei einer Temperatur von etwa 20°C hergestellt werden.

Das 6-(7-Chlor-chinol-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 253°C kann durch Einwirken von Piperazin-2,3-dicarbonsäureanhydrid auf 2-Amino-7-chlorchinolin in Essigsäureanhydrid bei einer Temperatur von etwa 130°C hergestellt werden.

Das 2-Amino-7-chlorchinolin kann durch Erwärmen einer Mischung von 36,7 g 2,7-Dichlorchinolin und 700 cm<sup>3</sup> 16n-Ammoniak im Autoklaven während 25 Stunden auf 125°C hergestellt werden. Nach dem Abkühlen trennt man durch Filtration ein unlösliches Produkt ab und wäscht anschließend mit 120 cm<sup>3</sup> Wasser. Nach dem Trocknen erhält man 34 g eines bei etwa 115-120°C schmelzenden Produkts. Durch Umkristallisieren aus 150 cm<sup>3</sup> Benzol erhält man 10 g 2-Amino-7-chlorchinolin vom F = 175°C.

Das 2,7-Dichlorchinolin kann nach der von R.E. Lutz et coll., J. Amer. Chem. Soc., 68, 1322 (1946) beschriebenen Methode hergestellt werden.

#### Beispiel 10

Zu einer Suspension von 2,6 g 6-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-

609820/1146

(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in 80 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und 7 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin fügt man 1,71 g Acetylchlorid. Die Reaktionsmischung wird anschließend 1 Stunde bei einer Temperatur von etwa 25°C gerührt und man fügt darauf 90 cm<sup>3</sup> Wasser zu. Die wässrige Phase wird durch Dekantieren abgetrennt und anschließend erneut dreimal mit 30 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, durch Dekantieren dreimal mit 50 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne konzentriert. Der erhaltene Rückstand wird mit 50 cm<sup>3</sup> Isopropyläther aufgenommen und das unlösliche Produkt wird abfiltriert und anschließend dreimal mit 20 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 2,6 g eines Produkts, das in 45 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird an 51 g Siliciumdioxidgel in einer Kolonne von 2,4 cm Durchmesser filtriert. Man eluiert darauf mit 300 cm<sup>3</sup> reinem Methylenchlorid, 400 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99,5-0,5 in Volumenteilen) und 500 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99-1 in Volumenteilen). Diese Eluate werden verworfen. Man eluiert anschließend mit 600 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (98-2 in Volumenteilen) und die entsprechenden Eluate werden vereint und unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne konzentriert. Durch Umkristallisieren des so erhaltenen Rückstands aus 18 cm<sup>3</sup> Acetonitril erhält man 1,3 g (4-Acetyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6-(5-methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 200°C.

Das 6-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann, ausgehend von 15 g 6-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin und 17,8 g wasserfreiem Piperazin in 150 cm<sup>3</sup> Acetonitril hergestellt werden. Man erhält so 9,85 g 6-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 182°C.

609820/1146

Das 6-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Suspension von 8,47 g 5-Hydroxy-6-(5-methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in 110 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin gießt man während 10 Minuten bei einer Temperatur von 20°C 16,4 g Chlorameisensäurephenylester. Die Reaktionsmischung wird anschließend drei Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt und anschließend auf eine Temperatur von etwa 5°C gekühlt. Man fügt darauf während 15 Minuten 350 cm<sup>3</sup> Wasser zu. Das unlösliche Produkt wird abfiltriert, mit viermal 50 cm<sup>3</sup> Wasser, zweimal 25 cm<sup>3</sup> Acetonitril und zweimal 30 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 11,8 g 6-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 176°C.

Das 5-Hydroxy-6-(5-methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Suspension von 32 g 6-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin in 320 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Dioxan-Wasser (95-5 in Volumenteilen) fügt man 5,4 g Kaliumborhydrid, wobei man die Temperatur bei etwa 5°C hält. Die Reaktionsmischung wird anschließend 30 Minuten bei einer Temperatur von etwa 15°C gerührt und dann in 3000 cm<sup>3</sup> einer wässrigen Lösung von eisgekühltem 4 %-igen Dinatriumphosphat gegossen. Nach einer Stunde bei einer Temperatur von etwa 20°C wird das unlösliche Produkt abfiltriert und mit dreimal 150 cm<sup>3</sup> Wasser und schließlich mit 50 cm<sup>3</sup> Acetonitril gewaschen. Durch Umkristallisieren des erhaltenen Produkts aus 1000 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Acetonitril-Chloroform (85-15 in Volumenteilen) erhält man 17,6 g 5-Hydroxy-6-(5-methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F = 240°C.

609820/1146

Das 6-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo- $\overline{[3,4-b]}$ -pyrazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Suspension von 30 g Piperazin-2,3-dicarbonsäureanhydrid in 300 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid fügt man 21,6 g 2-Amino-5-methyl-pyridin bei einer Temperatur von etwa 25°C. Die Reaktionsmischung wird anschließend 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und schließlich auf eine Temperatur von etwa 100°C während 15 Minuten erwärmt. Nach dem Abkühlen auf eine Temperatur von etwa 50°C fügt man 600 cm<sup>3</sup> Isopropyläther zu und kühlt weiter bis auf 5°C ab. Nach einstündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das unlösliche Produkt abfiltriert und mit dreimal 50 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 32 g 6-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo- $\overline{[3,4-b]}$ -pyrazin vom F = 240°C.

#### Beispiel 11

Man geht vor wie in Beispiel 10, geht jedoch aus von 2,2 g 6-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo- $\overline{[3,4-b]}$ -pyrazin und 2,62 g Benzoylchlorid in 60 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und in Anwesenheit von 6 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin aus und erhält 2,07 g (4-Benzoyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6-(5-methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo- $\overline{[3,4-b]}$ -pyrazin vom F = 194°C.

#### Beispiel 12

Man geht vor wie in Beispiel 8, geht jedoch aus von 14,35 g 6-(5-Methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo- $\overline{[3,4-b]}$ -pyrazin, 3,2 g Acrylsäure und 9,25 g Dicyclohexylcarbodiimid in 350 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und erhält 2,45 g (4-Acryloyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6-(5-methyl-pyrid-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo- $\overline{[3,4-b]}$ -pyrazin vom F = 221°C.

609820/1146

Beispiel 13

Man geht vor wie in Beispiel 10, geht jedoch aus von 6 g 6-(7-Chlor-chinol-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carboxyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin und 3,3 g Acetylchlorid in 160 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und in Anwesenheit von 16 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin und erhält 4,5 g (4-Acetyl-piperazin-1-yl)-5-carboxyloxy-6-(7-chlor-chinol-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazin vom F 270°C.

Beispiel 14

Zu einer Lösung von 2,12 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on und 2,06 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid fügt man 0,46 g Ameisensäure. Man rührt 18 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C. Die Ausfällung wird durch Filtrieren entfernt und mit 10 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird zur Trockne konzentriert. Der Konzentrationsrückstand wird mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Die Ausfällung wird abfiltriert und getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus 250 cm<sup>3</sup> Acetonitril erhält man 1,3 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-formyl-piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on vom F = 260°C.

Beispiel 15

Zu einer Suspension von 2,12 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on und 5 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid fügt man während 3 Minuten 1,33 cm<sup>3</sup> Propionylchlorid. Man rührt noch 30 Minuten bei einer Temperatur von etwa 20°C und fügt dann 25 cm<sup>3</sup> Wasser zu. Man dekantiert und wäscht die wässrige Schicht mit 30 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid. Man vereint die organischen Phasen und wäscht sie mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser und trocknet dann über 10 g wasserfreiem Magnesiumsulfat. Nach dem Filtrieren wird die Lösung zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird auf dem Filter mit 10 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen, getrocknet und anschließend aus

609820/1146



35 cm<sup>3</sup> Acetonitril umkristallisiert. Nach einem zweiten Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel erhält man 1,3 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-propionyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on vom F = 221°C.

#### Beispiel 16

Man geht vor wie in Beispiel 15, geht jedoch aus von 2,12 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on, 5 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und 1,6 g Butyrylchlorid und erhält nach dem Umkristallisieren aus 15 cm<sup>3</sup> Acetonitril 1 g (4-Butyryl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-isoindolin-1-on vom F = 202°C.

#### Beispiel 17

Man arbeitet wie in Beispiel 15, geht jedoch von 2,12 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on, 5 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und 1,6 g Isobutyrylchlorid aus und erhält nach Umkristallisieren aus 150 cm<sup>3</sup> Acetonitril 2 g (4-Isobutyryl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-isoindolin-1-on vom F = 254°C.

#### Beispiel 18

Man arbeitet wie in Beispiel 14, geht jedoch aus von 4,23 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on, 3,1 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und 1,92 g Cyclohexylcarbonsäure. Nach dem Abtrennen der Ausfällung durch Filtrieren wäscht man die organische Lösung mit 20 cm<sup>3</sup> einer 8 %-igen Natriumbicarbonatlösung und trocknet sie über 10 g wasserfreiem Kaliumcarbonat. Nach dem Filtrieren und Konzentrieren der Lösung zur Trockne wird der Rückstand aus 300 cm<sup>3</sup> Äthanol umkristallisiert. Man erhält so 3,7 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-cyclohexyl-

609820/1146

carbonylpiperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on vom F = 240°C.

#### Beispiel 19

Man arbeitet wie in Beispiel 15, geht jedoch aus von 2,12 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on, 5 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und 1,7 g Chloracetylchlorid. Das Rohprodukt wird aus 150 cm<sup>3</sup> Acetonitril umkristallisiert. Das umkristallisierte Produkt wird bei 40°C in 100 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid gelöst. Man verdünnt die filtrierte Lösung mit 300 cm<sup>3</sup> Wasser. Die Ausfällung wird durch Filtrieren abgetrennt, mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen und anschließend getrocknet. Man erhält so 1,4 g (4-Chloracetyl-piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-isoindolin-1-on vom F = 222-224°C.

#### Beispiel 20

Man arbeitet wie in Beispiel 14, geht jedoch aus von 2,12 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on, 2,05 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und 1,71 g Trifluoressigsäure. Das Rohprodukt wird abfiltriert und mit 50 cm<sup>3</sup> Äther gewaschen. Das Produkt wird anschließend in 100 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst. Man filtriert die Lösung, konzentriert sie zur Trockne und wäscht erneut den Rückstand mit 45 cm<sup>3</sup> Äther. Man erhält so 0,91 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-trifluoracetyl-piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on vom F = 218°C.

#### Beispiel 21

Man arbeitet wie in Beispiel 1, geht jedoch aus von 4,24 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on, 5,34 g Isonicotinoylchlorid-hydrochlorid, 4,04 g Triäthylamin und 10 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin in 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und erhält 2,7 g 2-(7-Chlor-1,8-

609820/1146

naphthyridin-2-yl)-(4-isonicotinoyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on vom F = 185°C.

#### Beispiel 22

Man arbeitet wie in Beispiel 1, geht jedoch aus von 4,24 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on, 3,12 g Crotonoylchlorid und 10 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin in 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und erhält 1,7 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-crotonoyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on vom F = 220-222°C.

#### Beispiel 23

Zu einer Lösung von 4,24 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on und 3,1 g Dicyclohexylcarbodiimid in 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid fügt man 1,3 g Methacrylsäure. Die Reaktionsmischung wird anschließend zwei Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt und anschließend wird der unlösliche Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und mit 20 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck verdampft und der erhaltene Rückstand wird in 200 cm<sup>3</sup> siedendem Äthanol gelöst. Durch Abkühlen kristallisiert ein Produkt, das abfiltriert wird, und anschließend nacheinander mit 10 cm<sup>3</sup> Äthanol und 25 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen wird. Durch Umkristallisieren dieses Produkts aus 250 cm<sup>3</sup> Äthanol erhält man 3,3 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-methacryloyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on, das bei 165°C und anschließend bei 200°C schmilzt.

#### Beispiel 24

Zu einer Suspension von 4,24 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on und 0,81 g Magnesiumoxid in 13 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser fügt man eine Lösung von 3,12 cm<sup>3</sup> tert.-Butoxycarbonylazid in 30 cm<sup>3</sup> Dioxan.

609820/1146

Die Reaktionsmischung wird anschließend auf eine Temperatur von 40°C während 23 Stunden erwärmt. Nach dem Abkühlen fügt man zu der Reaktionsmischung 100 cm<sup>3</sup> Wasser und 100 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid. Die wässrige Phase wird abdekantiert und anschließend dreimal mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Die organischen Phasen werden vereint, zweimal durch Dekantieren mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, über Natriumsulfat in Gegenwart von Entfärbungskohle getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Der erhaltene ölige Rückstand wird mit 25 cm<sup>3</sup> Isopropyläther aufgenommen. Das unlösliche Produkt wird abfiltriert und mit 20 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 5,3 g eines Produkts, das man in 25 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid löst. Die erhaltene Lösung wird anschließend über 105 g Siliciumdioxidgel in einer Kolonne von 2,8 cm Durchmesser filtriert. Man eluiert mit 450 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid, und anschließend mit 200 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Äthylacetat (90-10 in Volumenteilen). Diese Eluate werden verworfen. Man eluiert anschließend mit 700 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Äthylacetat (90-10 in Volumenteilen) und dieses Eluat wird unter vermindertem Druck verdampft. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus 120 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Acetonitril-Isopropyläther (17-83 in Volumenteilen) erhält man 2,4 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-tert.-butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on vom F = 195°C.

#### Beispiel 25

Man arbeitet wie in Beispiel 23, geht jedoch aus von 4,24 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on, 3,1 g Dicyclohexylcarbodiimid und 1,05 g Propiolsäure in 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und erhält 3,7 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-propiolyl-piperazin-1-yl)-3-carboxyloxy-isoindolin-1-on vom F = 265°C.

609820/1146

Beispiel 26

Man arbeitet wie in Beispiel 23, geht jedoch aus von 4,24 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on, 3,1 g Dicyclohexylcarbodiimid und 1,5 g 3,3-Dimethylacrylsäure in 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und erhält 3,5 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-[4-(3-methylbut-2-enoyl)-piperazin-1-yl]-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on vom F = 205°C.

Beispiel 27

Man arbeitet wie in Beispiel 14, geht jedoch aus von 2,25 g 6-Chlor-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on, 1,5 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 48 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und 0,52 g Acrylsäure. Nach dem Filtrieren der im Verlauf der Reaktion gebildeten unlöslichen Ausfällung wird die organische Schicht mit 30 cm<sup>3</sup> einer 4 %-igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und schließlich mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird über 5 g wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Filtrieren und Konzentrieren zur Trockne erhält man 3 g eines Rohprodukts, das an 75 g Siliciumdioxidgel chromatographiert wird. Man eluiert mit Methylenchlorid (211 x 100 cm<sup>3</sup>), anschließend mit Methylenchlorid mit 5 % Äthylacetat (47 x 100 cm<sup>3</sup>) und schließlich mit Methylenchlorid mit 10 % Äthylacetat (61 x 100 cm<sup>3</sup>). Die Fraktionen 120 bis 320 werden vereint und zur Trockne konzentriert. Man erhält so 1,4 g eines Produkts, das aus 400 cm<sup>3</sup> siedendem Acetonitril umkristallisiert wird. Man erhält so 0,41 g (4-Acryloyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-6-chlor-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-isoindolin-1-on vom F = 272°C.

Beispiel 28

Man arbeitet wie in Beispiel 14, geht jedoch aus von 2,25 g 6-Chlor-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on, 1,5 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 48 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und 0,62 g Methacrylsäure.

609820/1146

Nach dem Filtrieren der Ausfällung wird die Methylenchloridlösung mit einer 4 %-igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen und schließlich über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Filtrieren und Konzentrieren zur Trockne erhält man 3,2 g Rohprodukt, das durch Chromatographie an 75 g Siliciumdioxidgel gereinigt wird. Man eluiert mit Methylenchlorid ( $25 \times 100 \text{ cm}^3$ ) und anschließend mit Methylenchlorid mit 10 % Äthylacetat ( $12 \times 100 \text{ cm}^3$ ). Die Fraktionen 32 bis 37 werden vereint und konzentriert. Das erhaltene Produkt wird aus siedendem Acetonitril umkristallisiert. Man erhält so 1 g 6-Chlor-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-methacryloyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on vom  $F = 211^\circ\text{C}$ .

#### Beispiel 29

Zu einer filtrierten Lösung, erhalten aus 4,3 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on in  $86 \text{ cm}^3$  Methylenchlorid, gekühlt auf  $2-3^\circ\text{C}$ , fügt man tropfenweise eine Lösung von 1,08 g Äthylthioformiat in  $10 \text{ cm}^3$  Methylenchlorid. Man läßt die Temperatur auf eine Temperatur von etwa  $20^\circ\text{C}$  ansteigen und läßt 16 Stunden stehen. Die Ausfällung wird durch Filtrieren abgetrennt und anschließend getrocknet, und schließlich auf  $35 \text{ cm}^3$  Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhält so 1,8 g 2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-thioformyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on vom  $F = 295^\circ\text{C}$  (Zersetzung).

#### Beispiel 30

Zu einer Suspension von 3,8 g 2-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-3-phenoxy-carbonyloxy-isoindolin-1-on und 4,86 g 1-Äthoxycarbonyl-piperazin-hydrochlorid in  $50 \text{ cm}^3$  Acetonitril fügt man 3,03 g Triäthylamin und rührt die Mischung 18 Stunden bei einer Temperatur von etwa  $20^\circ\text{C}$ . Man fügt dann  $100 \text{ cm}^3$  Wasser zu und das unlösliche Produkt wird abfiltriert und schließlich mit  $10 \text{ cm}^3$  Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 4 g eines Produkts, das nach Um-

609820/1146

kristallisieren aus 30 cm<sup>3</sup> Acetonitril, 2,8 g 2-(5-Chlor-pyrid-2-yl)-(4-äthoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on vom F = 160°C ergibt.

### Beispiel 31

Zu einer Suspension von 3,8 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol in 85 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid und 8,5 cm<sup>3</sup> Pyridin fügt man 2,35 g Propionylchlorid. Die Reaktionsmischung erwärmt sich bis auf eine Temperatur von etwa 40°C. Nach 20 Minuten fügt man zu der erhaltenen Lösung 50 cm<sup>3</sup> Wasser. Nach 30 Minuten dekantiert man die organische Phase ab und wäscht die wässrige Phase mit 25 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid. Die organischen Fraktionen werden vereint, mit zweimal 50 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der feste Rückstand aus einer Mischung von 50 cm<sup>3</sup> Dichloräthan und 100 cm<sup>3</sup> Äthanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen erhält man 1,9 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(4-propionyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom F = 240°C.

Das 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol kann ausgehend von 16,2 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol und 15,3 g wasserfreiem Piperazin in 90 cm<sup>3</sup> Acetonitril bei einer Temperatur von etwa 25°C während 8 Stunden hergestellt werden. Nach dem Reinigungen durch Chromatographie erhält man 14 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom F = 285°C (Zersetzung).

### Beispiel 32

Zu einer Suspension von 3 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-

609820/1146

[1,4]-[2,3-c]-pyrrol und 1,52 g Dicyclohexylcarbodiimid in 70 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid fügt man eine Lösung von 0,52 g Propiolsäure in 10 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid. Die Mischung wird 1 1/2 Stunden bei einer Temperatur von etwa 25°C gerührt und anschließend wird das unlösliche Produkt (Dicyclohexylharnstoff) abfiltriert und dreimal mit 5 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne konzentriert und der Rückstand wird mit 100 cm<sup>3</sup> Äthanol unter Sieden behandelt. Nach dem Abkühlen wird das unlösliche Produkt abfiltriert und mit 20 cm<sup>3</sup> Äthanol gewaschen. Dieses Produkt wird anschließend in 200 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst und die erhaltene Lösung wird durch Dekantieren nacheinander mit 50 cm<sup>3</sup> 0,1n-Metansulfonsäure und zweimal mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird die organische Lösung filtriert, über 45 g Siliciumdioxidgel, enthalten in einer Kolonne von 2,2 cm Durchmesser. Man eluiert dann mit 1000 cm<sup>3</sup> reinem Methylenchlorid. Das Eluat wird verworfen. Man eluiert darauf mit 350 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99,5-0,5 in Volumenteilen) und das entsprechende Eluat wird unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne verdampft. Der erhaltene Rückstand wird in 300 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (90-10 in Volumenteilen) gelöst und anschließend wird die erhaltene Lösung filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne konzentriert. Man erhält so 0,8 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(4-propioloyl-piperazin-1-yl)-5-carboxyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom F = 302°C (Zersetzung).

### Beispiel 33

Man arbeitet wie in Beispiel 32, geht jedoch aus von 3 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carboxyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol, 0,53 g Acrylsäure und 1,52 g Dicyclohexylcarbodiimid in 80 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und erhält 1,1 g (4-Acryloylpiperazin-1-yl)-5-carboxyloxy-6-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom F = 287°C (Zer-

609820/1146



setzung).

#### Beispiel 34

Man arbeitet wie in Beispiel 32, geht jedoch aus von 3 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol, 0,34 g Ameisensäure und 1,52 g Dicyclohexylcarbodiimid in 80 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und erhält 2,3 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-formyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom F = 305°C.

#### Beispiel 35

Zu einer Suspension von 3,5 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-5-phenoxy-carbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol und 7,47 g 1-Äthoxycarbonyl-piperazin-hydrochlorid in 20 cm<sup>3</sup> Acetonitril fügt man 4,27 g Triäthylamin und rührt die Mischung 24 Stunden bei einer Temperatur von etwa 25°C. Die Reaktionsmischung wird anschließend in 100 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen und das unlösliche Produkt wird abfiltriert, zweimal mit 35 cm<sup>3</sup> Wasser und anschließend dreimal mit 25 cm<sup>3</sup> Isopropyläther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 3,6 g eines Produkts, das man in 125 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid löst und die erhaltene Lösung wird an 75 g Siliciumdioxidgel in einer Kolonne von 2,7 cm Durchmesser filtriert. Man eluiert anschließend mit 1500 cm<sup>3</sup> reinem Methylenchlorid und schließlich mit 1000 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99,5-0,5 in Volumenteilen). Diese Eluate werden verworfen. Man eluiert anschließend mit 500 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99,5-0,5 in Volumenteilen) und anschließend mit 1000 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99-1 in Volumenteilen). Diese Eluate werden vereint und unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne konzentriert. Man erhält so 1,7 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-äthoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom F = 275°C.

609820/1146

Beispiel 36

Zu einer Suspension von 2,50 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol und 1,67 g Dicyclohexylcarbodiimid in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid fügt man 0,71 g Buttersäure und rührt anschließend die Mischung eine Stunde bei 20°C. Nach dem Filtrieren des gebildeten Dicyclohexylharnstoffs, Waschen mit 15 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid und Verdampfen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand (3,8 g) mit 35 cm<sup>3</sup> siedendem Äthanol gewaschen und anschließend aus einer Mischung von 110 cm<sup>3</sup> Acetonitril und 11 cm<sup>3</sup> Äthanol umkristallisiert. Man erhält so 1,95 g (4-Butyryl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom F = 248°C.

Das 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol, das als Ausgangsmaterial verwendet wird, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man fügt während 20 Minuten 3,40 g 4-(t.-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol zu 14 cm<sup>3</sup> auf -5 bis -10°C abgekühlter Trifluoressigsäure. Die am Schluß der Zugabe erhaltene Lösung wird eine weitere halbe Stunde bei der gleichen Temperatur gehalten und anschließend mit 140 cm<sup>3</sup> Eiswasser verdünnt. Der erhaltene Niederschlag wird durch Filtrieren isoliert, zweimal mit insgesamt 50 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser gewaschen und bis zur völligen Auflösung mit 100 cm<sup>3</sup> 2n-Natriumhydroxid und 150 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid behandelt. Die organische Lösung wird dreimal mit insgesamt 150 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, mit 0,2 g Entfärbungskohle behandelt und verdampft. Die erhaltenen Kristalle werden mit 40 cm<sup>3</sup> siedendem Acetonitril gewaschen. Man erhält 2,20 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-

609820/1146

1-yl)-5-carboxyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom F = 300°C (Zersetzung).

Das 4-(t.-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-5-carboxyloxy-6-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol kann durch Behandeln von 40,5 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol mit 3,15 g Natriumhydrid in 400 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Dimethylformamid bei 2°C und durch Zufügen einer Lösung von 45,0 g 4-Chlorformyl-1-t.-butyloxycarbonylpiperazin in 200 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Dimethylformamid hergestellt werden. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei 2°C gehalten und anschließend in 3000 cm<sup>3</sup> Eiswasser verdünnt. Der erhaltene Niederschlag wird durch Filtrieren isoliert, dreimal mit insgesamt 600 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser gewaschen und in warmer Luft (etwa 60°C) getrocknet. Das erhaltene Produkt (71,0 g) vom F = 200°C, wird in 1500 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst und die Lösung wird an 71,0 g Siliciumdioxidgel in einer Kolonne von 5,8 cm Durchmesser filtriert. Man eluiert mit 4000 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid. Dieses Eluat wird verworfen. Man eluiert anschließend mit 2000 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid, danach mit 2000 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99,5-0,5 in Volumenteilen) und schließlich mit 6000 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Methylenchlorid-Methanol (99-1 in Volumenteilen). Diese Eluate werden vereint und unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne verdampft. Der Rückstand (51,0 g) wird durch Umkristallisieren aus 850 cm<sup>3</sup> Acetonitril gereinigt. Man erhält 38,0 g (4-t.-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-5-carboxyloxy-6-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom F = 242°C.

Das 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol kann auf folgende Weise hergestellt werden:

- Herstellung von 2-Amino-7-hydroxy-1,8-naphthyridin (F über

609820/1146

360°C) gemäß S. Carboni et coll., Ann. di. Chim. (Roma), 51, 883 (1964).

- Herstellung von 13,0 g 5,7-Dioxo-6-(7-hydroxy-1,8-naphthyridin-2-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol (F = 342°C) durch Einwirken von 8,0 g 2-Amino-7-hydroxy-1,8-naphthyridin auf 18,8 g 5,6-Dihydro-1,4-dithiin-2,3-dicarbon-säureanhydrid in 150 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Diphenyl und Diphenyläther (26,5-73,5 in Gewichtsteilen) bei 230°C während 2 Stunden, in Anwesenheit von 0,4 cm<sup>3</sup> wasserfreier Essigsäure.
- Herstellung von 9,7 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-5,7-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol (F = 250°C) durch Einwirken von 45 cm<sup>3</sup> Phosphoroxychlorid auf 10,6 g 5,7-Dioxo-6-(7-hydroxy-1,8-naphthyridin-2-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol bei etwa 100°C während 1 Stunde 45 Minuten in Anwesenheit von 1,9 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Dimethylformamid.
- Herstellung von 1,4 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol (F = 135°) durch Einwirken von 0,4 g Kaliumborhydrid auf 1,7 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-5,7-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol in 16 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methanol bei einer Temperatur von etwa 25 bis 30°C.

Das 4-Chlorformyl-1-butoxycarbonyl-piperazin kann durch gleichzeitige Zugabe von Lösungen von 40,8 g 1-t.-Butoxycarbonylpiperazin in 200 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Toluol und 11,2 g Phosgen in 150 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Toluol zu 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Toluol bei einer Temperatur von etwa -5°C im Verlauf jedes Arbeitsgangs hergestellt werden. Nach 1-stündigem Rühren bei 2°C wird das im Verlauf der Reaktion gebildete 1-t.-Butoxycarbonylpiperazin-hydrochlorid abfiltriert und zweimal mit insgesamt 200 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Toluol gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne

609820/1146

verdampft. Man erhält 24,8 g 4-Chlorformyl-1-t.-butoxycarbonylpiperazin vom  $F = 98^{\circ}\text{C}$ . Das durch Umkristallisieren aus Isopropyläther gereinigte Produkt schmilzt bei  $99^{\circ}\text{C}$ .

Das 1-t.-Butoxycarbonylpiperazin kann durch Erwärmen von einer Mischung einer Lösung von 310,0 g wasserfreiem Piperazin in  $306\text{ cm}^3$  Chlorwasserstoffsäure, ( $d = 1,19$ ) und  $1000\text{ cm}^3$  destilliertem Wasser und einer Lösung von 259,0 g t.-Butylazidoformiat in  $2000\text{ cm}^3$  Dioxan während 8 Stunden auf  $45^{\circ}\text{C}$  hergestellt werden. Man trennt durch Filtrieren der Reaktionsmischung und erneutes Filtrieren nach Einengen des ursprünglichen Filtrats durch konzentrieren unter vermindertem Druck (20 mmHg) auf ein Viertel seines Volumens, 173,0 g 1,4-bis-t.-Butoxycarbonylpiperazin vom  $F = 166^{\circ}\text{C}$  ab. Das Filtrat wird mit  $120\text{ cm}^3$  Chloroform gewaschen und anschließend mit 10n-Natriumhydroxid alkalisch gemacht. Das auftretende Öl wird mit  $500\text{ cm}^3$  Methylenchlorid extrahiert, die wässrige Phase wird mit Natriumchlorid gesättigt und erneut zweimal mit insgesamt  $600\text{ cm}^3$  Äther extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck (50 mmHg) verdampft. Man erhält 46,2 g 1-t.-Butoxycarbonylpiperazin vom  $F = 41^{\circ}\text{C}$ .

#### Beispiel 37

Man arbeitet wie in Beispiel 36, geht jedoch aus von 2,50 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol, 1,67 g Dicyclohexylcarbodiimid und 0,70 g Methacrylsäure in  $50\text{ cm}^3$  wasserfreiem Methylenchlorid und erhält 1,87 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-methacryloyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom  $F = 240^{\circ}\text{C}$ .

#### Beispiel 38

Man arbeitet wie in Beispiel 31, geht jedoch aus von 6,0 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-(piperazin-1-yl)-5-carbonyl-

609820/1146

oxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol, 4,0 g Dicyclohexylcarbodiimid und 1,4 g Acrylsäure in 120 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methylenchlorid und erhält 1,52 g (4-Acryloyl-piperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom F = 250°C.

### Beispiel 39

Zu einer Suspension von 0,20 g Natriumhydrid in 10 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Dimethylformamid fügt man bei 0°C 2,5 g 6-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei 2°C gerührt und anschließend fügt man 2,85 g 1-Acetyl-4-chlorformylpiperazin, gelöst in 20 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Dimethylformamid zu. Nach 18 Stunden bei 2°C wird die Reaktionsmischung mit 100 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser verdünnt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit 10 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das erhaltene Produkt (3,5 g) wird in 50 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst, die Lösung wird an 50,0 g Siliciumdioxidgel in einer Kolonne von 4,1 cm Durchmesser filtriert. Man eluiert mit 400 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Chloroform-Methanol (98-2 in Volumenteilen) und verwirft dieses Eluat. Man eluiert weiter mit 400 cm<sup>3</sup> der gleichen Mischung. Dieses Eluat wird unter vermindertem Druck (20 mmHg) zur Trockne verdampft. Das chromatographierte Produkt wird durch Umkristallisieren aus 20 cm<sup>3</sup> einer Mischung von Dimethylformamid-Äthanol (50-50 in Volumenteilen) gereinigt. Man erhält 1,40 g (4-Acetylpiperazin-1-yl)-5-carbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrol vom F = 271°C.

Das 1-Acetyl-4-chlorformylpiperazin kann durch Einwirken von 9,9 g Phosgen auf 25,6 g 1-Acetylpiperazin in 75 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Toluol während einer Stunde bei 2°C hergestellt werden. Das 1-Acetylpiperazin-hydrochlorid, das sich im Verlauf der Reaktion bildet, wird abfiltriert und mit 50 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Toluol gewaschen. Das Toluolfiltrat wird unter vermindertem Druck (20 mmHg)

609820/1146

zur Trockne verdampft. Man erhält 14,0 g 1-Acetyl-4-chlorformyl-piperazin in Form eines Öls.

609820/1146

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die die Derivate der allgemeinen Formel I im reinen Zustand oder in Anwesenheit eines Verdünnungsmittels oder einer Umhüllung enthalten, bilden einen weiteren Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Diese Zusammensetzungen können auf oralem, rektalem, parenteralem oder perkutanem Wege verabreicht werden.

Als feste Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung können Tabletten, Pillen, Pulver oder Granulate verwendet werden. In diesen Zusammensetzungen wird das erfindungsgemäße Produkt mit einem oder mehreren inerten Verdünnungsmitteln, wie Saccharose, Lactose oder Stärke vermischt. Diese Zusammensetzungen können auch andere Substanzen außer Verdünnungsmitteln enthalten, beispielsweise ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat.

Als flüssige Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung kann man pharmazeutisch verträgliche Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe oder Elixiere verwenden, die inerte Verdünnungsmittel enthalten, wie Wasser oder Paraffinöl. Die Zusammensetzungen können auch andere Substanzen als die Verdünnungsmittel umfassen, beispielsweise Benetzungsmittel, süßende Mittel oder Aromastoffe.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung können sterile, wässrige oder nicht wässrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen sein. Als Lösungsmittel oder Vehikel kann man Propylenglykol, Polyäthylenglykol, pflanzliche Öle, insbesondere Olivenöl, injizierbare organische Ester, beispielsweise Äthyloleat, nennen. Diese Zusammensetzungen können auch Zusatzstoffe, insbesondere benetzende Mittel, Emulgiermittel und Dispergiermittel enthalten. Die Sterilisation kann auf verschiedene Arten erfolgen, beispielsweise mit Hilfe eines bakteriologischen Filters, durch Einarbeiten von sterilisierenden Mitteln in die Zusammensetzung, durch Bestrahlen oder durch Erwärmen. Sie können auch in Form von festen sterilen Zusammensetzungen hergestellt werden, die zum Zeitpunkt der Anwendung in sterilem Was-

609820/1146



ser oder in jedem anderen injizierbaren sterilen Milieu gelöst werden können.

Die Zusammensetzungen zur rektalen Verabreichung sind Suppositorien, die außer dem wirksamen Produkt Excipienten, wie Kakao-butter oder Suppositorienwachs enthalten können.

In der Humantherapie hängen die Dosierungen von der gewünschten Wirkung und der Dauer der Behandlung ab. Sie liegen beim Erwachsenen im allgemeinen bei 10 bis 500 mg pro Tag, auf oralem Wege.

In allgemeiner Weise bestimmt der Mediziner die Dosierung, die er für am geeignetsten hält in Abhängigkeit vom Alter, dem Gewicht und allen anderen dem zu Behandelnden eigenen Eigenschaften.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne sie zu beschränken.

#### Beispiel A

Man stellt auf übliche Weise Tabletten mit 25 mg wirksamem Produkt und der folgenden Zusammensetzung her:

2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-acryloyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on	0,025 g
Stärke	0,090 g
ausgefälltes Siliciumdioxid	0,030 g
Magnesiumstearat	0,005 g

#### Beispiel B

Man stellt auf übliche Weise Tabletten mit 25 mg wirksamem Produkt und der folgenden Zusammensetzung her:

2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-methacryloyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on	0,025 g
-------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

609820/1146

Stärke	0,090 g
ausgefälltes Siliciumdioxid	0,030 g
Magnesiumstearat	0,005 g

Beispiel C

Man stellt auf übliche Weise Tabletten mit 25 mg wirksamem Prinzip mit der folgenden Zusammensetzung her:

2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-propionyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on	0,025 g
Stärke	0,090 g
ausgefälltes Siliciumdioxid	0,030 g
Magnesiumstearat	0,005 g

Beispiel D

Man stellt auf übliche Weise Tabletten mit 25 mg wirksamem Prinzip mit der folgenden Zusammensetzung her:

2-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-(4-trifluoracetyl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-isoindolin-1-on	25 mg
Stärke	90 mg
ausgefälltes Siliciumdioxid	30 mg
Magnesiumstearat	5 mg

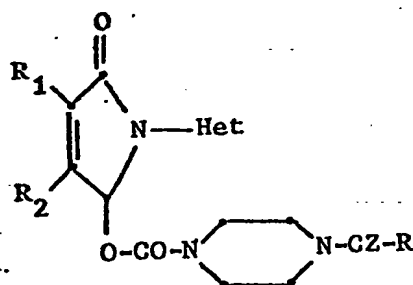
Beispiel E

Man stellt in üblicher Weise Tabletten mit 25 mg wirksamem Produkt mit der folgenden Zusammensetzung her:

(4-Butyryl-piperazin-1-yl)-3-carbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-isoindolin-1-on	25 mg
Stärke	90 mg
ausgefälltes Siliciumdioxid	30 mg
Magnesiumstearat	5 mg

Patentansprüche

1. Heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

die Symbole  $R_1$  und  $R_2$  mit dem Pyrrolinkern einen Isoindolinkern, 6,7-Dihydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]-pyrazinkern, 2,3,6,7-Tetrahydro-5H-oxathiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrolkern oder 2,3,6,7-Tetrahydro-5H-dithiino-[1,4]-[2,3-c]-pyrrolkern bilden,

Het einen Pyrid-2-yl-, Chinol-2-yl- oder 1,8-Naphthyridin-2-yl-Rest, gegebenenfalls substituiert durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Atome oder Reste, ausgewählt aus den Halogenatomen, den geradkettigen oder verzweigten Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkyloxyresten, deren gerader oder verzweigter Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält oder Cyanoresten, bedeutet,

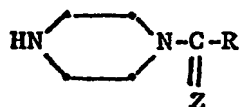
Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt,

R ein Wasserstoffatom oder einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (gegebenenfalls substituiert durch 1 bis 3 Halogenatome), Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyloxyrest, dessen gerader oder verzweigter Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, Phenylrest (gegebenenfalls substituiert durch

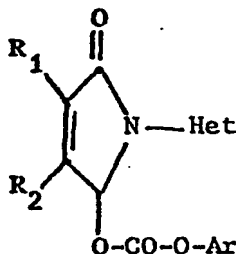
609820/1146

1 bis 3 gleiche oder verschiedene Atome oder Reste, ausgewählt aus den Halogenatomen, den geraden oder verzweigten Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkyloxyresten, deren gerader oder verzweigter Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, Nitro- oder Trifluormethylresten), Phenylalkylrest, dessen gerader oder verzweigter Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und dessen Phenylrest, gegebenenfalls wie vorstehend angezeigt substituiert ist, Phenylalkenylrest, dessen Alkenylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und dessen Phenylrest gegebenenfalls wie vorstehend angezeigt substituiert ist, oder Heterocyclylrest mit 5 bis 6 Ketten- bzw. Ringgliedern, enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, ausgewählt aus den Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen, bedeutet, und, falls die Symbole  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem Pyrrolinrest einen Isoindolinrest bilden, letzterer gegebenenfalls durch 1 bis 4 gleiche oder verschiedene Atome oder Reste, ausgewählt unter den Halogenatomen und den geraden oder verzweigten Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkyloxyresten, deren gerader oder verzweigter Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, Nitro- und Trifluormethylresten, substituiert ist.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Piperazin der allgemeinen Formel



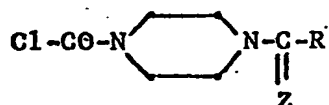
worin R und Z wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem gemischten Carbonat der allgemeinen Formel



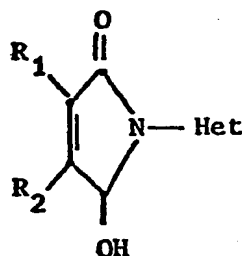
609820/1146

worin  $R_1$ ,  $R_2$  und Het wie in Anspruch 1 definiert sind und Ar einen Phenylrest, gegebenenfalls substituiert durch einen Alkylrest, mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro darstellt, umgesetzt.

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Chlorcarbonylpiperazin der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



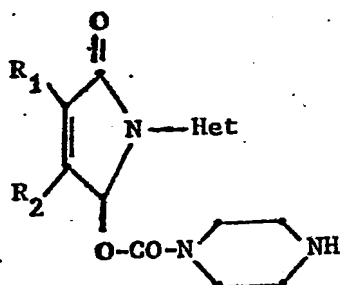
worin Z, R,  $R_1$ ,  $R_2$  und Het wie in Anspruch 1 definiert sind, umgesetzt.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, worin in der Formel Z ein Sauerstoffatom darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Säure der allgemeinen Formel



worin R wie in Anspruch 1 definiert ist, oder ein Derivat dieser Säure, wie ein Halogenid, Anhydrid, gemischtes Anhydrid oder Azid, mit einer heterocyclischen Verbindung der allgemeinen Formel

609820/1146

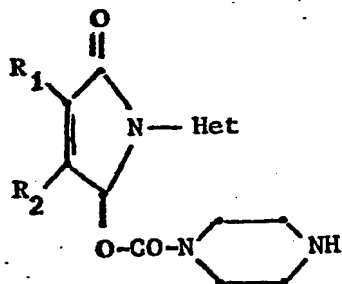


worin  $R_1$ ,  $R_2$  und Het wie in Anspruch 1 definiert sind, umgesetzt.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, worin in der Formel Z ein Schwefelatom darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Thioester der allgemeinen Formel



worin R wie in Anspruch 1 definiert ist und R' einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und Het wie in Anspruch 1 definiert sind, umgesetzt.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 zusammen mit einem oder mehreren verträglichen und pharmazeutisch verwendbaren Verdünnungsmitteln oder Zusatzstoffen, bzw. mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen enthält.

609820/1146

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**